

对完善药品生产企业数据完整性的思考

冯 功*,梁 毅#(中国药科大学国际医药商学院,南京 211100)

中图分类号 R591 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1732-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.02

摘要 目的:为药品生产企业数据完整性管理体系的完善提供参考。方法:根据美国FDA与国家食品药品监督管理局的相关报道,分析数据完整性问题来源,归纳数据完整性问题的原因并提出解决措施。结果与结论:企业出现数据完整性问题的原因可归结于员工、硬件/软件系统和质量管理体系三方面,各方面与现行标准存在较大差距。建议企业采取差距分析的方法评估现有体系,组建数据完整性管理项目团队并加强人员培训,升级硬件/软件系统保证其安全性、稳定性和有效性,通过建立良好文件规范、数据完整性专项监管体系来优化质量管理体系;此外,企业应建立质量文化、实时关注行业与法规动态,以有效保证数据的完整性。

关键词 药品生产企业;数据完整性;员工;硬件;软件;质量管理体系

请驳回仿制药企业的药品注册。此时,仿制药企业可通过与原研药企业进行谈判,达成许可。②诉讼:被侵权的原研药企业也可能直接向法院提起侵权诉讼。相较而言,和解花费的时间成本和经济成本远低于诉讼。因此,仿制药企业应争取同原研药企业达成和解,获得专利许可。

4.3 标准升级阶段

这一阶段的专利标准化路径为通过专利替换来升级药品标准。

当标准专利即将到期或者专利技术已经落后时,制药企业可以采用替换专利的方式来提升标准,此阶段仍然是以“专利先行”为基础,通过专利技术升级实现药品标准的升级。

根据我国药品管理的相关办法,只有制定标准的制药企业才有资格改变、增加或者取消原批准事项或者内容的注册申请^[19]。标准升级可以延长标准执行的期限。制药企业可以在保证标准主体不变的情况下,通过对其中涉及的专利技术进行升级,用新专利替代旧专利,借此提高标准门槛,保证制药企业获得长期利润。

5 结语

专利标准化是专利与标准相结合的产物,其弥补了标准化实施过程中企业因对知识产权保护不当造成的损失,在给企业带来收益的同时,还可激发其研发动力,促进技术创新。制药行业作为民生行业,其发展与民生健康息息相关,需要更加严格、规范的运行机制。在制药行业推行专利标准化,既可以通过专利保护给研发企业带来收益,提升企业技术创新的积极性,又可以通过标准的制定提升药品质量与安全性,以更大范围地惠及患者,是一项双赢的举措。

* 硕士研究生。研究方向:药品质量管理与国内外注册。E-mail: 331598539@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药品质量管理与国内外注册。E-mail: 3083318949@qq.com

参考文献

- [1] 孙伟超.专利与技术标准融合中的反垄断问题研究[D].大连:大连海事大学,2010.
- [2] 彭军.我国药品标准管理现状研究[J].医药卫生(文摘版),2016(13):176.
- [3] 周丽惠.我国通信技术标准化中的专利权问题研究:以标准与专利的冲突为视角[D].武汉:华中科技大学,2012.
- [4] 于娜,邵蓉.我国药品标准管理研究现状分析[J].西北药学杂志,2010,25(2):139-140.
- [5] 洋通天.标准组织知识产权策略分析:必要专利和技术标准的均衡[J].中国科技资源导刊,2016,48(2):21-26,43.
- [6] 陈敬,史录文.与药品有关的超出《与贸易有关的知识产权协议》保护条款的介绍与反思[J].中国药房,2017,28(4):442-445.
- [7] 刘友华,隆瑾,徐敏.“专利悬崖”背景下制药业的危机及我国的应对[J].湘潭大学学报(哲学社会科学版),2015,39(6):80-84.
- [8] 陈江红.浅谈企业如何挖掘专利和进行专利布局[J].科研,2015(12):20-21.
- [9] 王加莹.专利布局 and 标准运营:全球化环境下企业的创新突围之道[M].北京:知识产权出版社,2014:132-133.
- [10] 姚远.技术标准下的专利联盟形成机理研究[D].合肥:中国科学技术大学,2010.
- [11] 董浩,梁毅.我国小核酸药物研发与注册的相关问题研究[J].中国药房,2016,27(7):876-878.
- [12] 尹秀峰,王东.议专利保护双轨制与专利行政管理定位[J].科研,2015(10):142-143.
- [13] 孟欣,宋跃晋.我国仿制药发展的SWOT分析[J].中国药房,2016,27(28):3889-3892.
- [14] 张崖冰,胡善联,彭颖,等.国内专利后原研药及其仿制药的现状研究[J].中国卫生经济,2013,32(6):21-23.
- [15] 田洁,张哲峰.补充申请修订药品注册标准常见问题分析[J].中国新药杂志,2014,23(10):1118-1121.

(收稿日期:2016-08-04 修回日期:2017-03-29)

(编辑:余庆华)

Thoughts on Improving Data Integrity of Pharmaceutical Production Enterprises

FENG Gong, LIANG Yi (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving the data integrity management system of pharmaceutical production enterprises. METHODS: According to related reports in US Food and Drug Administration (FDA) and China Food and Drug Administration (CFDA), the source of data integrity problems was analyzed, its reasons were summarized and solutions were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: The reasons why there were data integrity problems in enterprises can be attributed to 3 aspects (staff, hardware/software system and quality management), and the 3 aspects showed large gap with current standards. It is suggested that enterprises evaluate the existing system by adopting the gap analysis, establish a data integrity management project team, strengthen personnel training, upgrade hardware/software system to ensure its safety, stability and effectiveness; and optimize the quality management system by developing good document specification, special regulation system of data integrity. In addition, the enterprise should establish quality culture, pay attention to industry and regulatory trends in real time to guarantee the data integrity effectively.

KEYWORDS Pharmaceutical production enterprise; Data integrity; Staff; Hardware; Software; Quality management system

数据完整性是药品生产企业质量体系的关键要素和基本要求。随着计算机化系统在药品生产、检验、仓储、流通等各个环节的广泛应用^[1],数据记录形式从纸质记录转化为电子记录。虽然电子记录有成本高、技术难度大等风险,但是其处理数据量大,保存和检索方便,能将各部门、各工序之间,以及产品生命周期内各阶段的数据联系起来形成信息流,从而更好地发掘数据价值。此外,纸质记录的造假成本和技术难度相对较低,检查时难以发现,而电子记录则更容易发现隐藏在数据背后的造假行为^[2]。

目前,FDA开始加大对中国药品生产企业的检查力度,国内很多企业收到有关数据完整性问题的警告信,企业面临惩罚和巨大损失^[3]。针对频繁出现的数据完整性问题,英国、美国、中国以及世界卫生组织(WHO)、国际药品认证合作组织(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)制定了相关的指南^[4]。在本研究中,笔者整理汇总了FDA、国家食品药品监督管理总局(CFDA)报道的与数据完整性相关的问题,分析归纳其出现的原因,并依据法规指南的要求提出对策建议。

1 数据完整性概述

1.1 数据完整性概念

2015年3月,英国药品与保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)发布的《关于药品生产质量管理规范(GMP)数据完整性的行业指南》中首次给出数据完整性的定义,即所有数据在整个数据生命周期中的全面性、一致性和准确性的程度^[5]。

数据生命周期是数据(包括原始数据)自初始产生和记录,到处理(包括转化或移植)、使用、保留、存档/恢复和销毁的整个生命阶段。原始数据是指初始记录和文档,以初始生成的格式(电子或纸质形式)或以正确的副本进行保留。数据包含元数据才是有意义的记录,否则将变成无意义的数字。元数据是描述其他数据的特

性,并提供背景信息和含义的数据,比如数据的单位,数据的记录日期以及记录人等^[5]。

根据药品生产企业的实际情况,数据可以划分为文件、记录和报告^[6]。文件是药品企业内的管理文件和指令文件,如标准操作规程、验证方案等;记录是在实际的生产检测管理活动中产生的数据,如生产记录、包装记录等;报告是对数据进行分析得出的结论性文件,如验证报告、年度回顾分析报告等。文件、记录、报告均可以纸质记录和电子记录的形式表现。

1.2 数据完整性基本原则

虽然数据有不同分类,但在监管上的基本要求是一致的,需要满足数据ALCOA原则:A(Attributable)——可追溯,可追踪至产生数据的人、可追溯至数据源本身;L(Legible)——清晰,在数据的整个生命周期内均可以获得,必要时能永久保存,可以在记录保留期内任何时间点再现GMP步骤或活动的排序;C(Contemporaneous)——同步,应在活动发生时予以记录;O(Original)——原始(或真实复制),记录须是首次采集;A(Accurate)——准确,数据正确真实、有效可靠^[6]。

1.3 数据完整性相关法规

在有关监管部门颁布GMP时,就已经明确了GMP最基本的原则:有章可循、照章办事、有据可查。因此,数据完整性并非法规对药品生产企业的新要求。欧盟、美国、中国等均在GMP中对药品生产的数据管理提出了基本要求,同时还颁布了相关法规、指南等,用以具体详解数据管理规定。

2003年8月,FDA颁布《电子记录和电子签名》,对电子记录和电子签名的管理和适用范围作出详细要求;2016年4月出台的《数据完整性及其现行药品生产管理规范符合性行业指南》对企业需要解决的数据完整性问题提出了相应建议,如控制空白表格和审计追踪审核的周期以及负责人等^[7];2015年3月,MHRA发布《关于GMP数据完整性的行业指南》,提出在建立数据关键程

度和内在完整性风险的基础上,系统化设计以保证数据完整性的理念。药品生产企业在数据完整性管理投入的资源应与风险相对应,不是刻板地进行常规的数据核对,而是要设计并合理运行管理体系,降低数据完整性的风险^[4]。

2015年9月,WHO颁布《数据与记录管理规范指南》(*Guidance on Good Data and Record Management Practices*)草案,对数据管理提出了建议:采用风险管理方式,对企业管理方针、供应商管理、数据与记录培训、文件管理规范等方面进行完善,从而完善管理系统以保证数据完整性^[9]。2016年8月,PIC/S 出台《GMP 和良好文件规范环境中数据管理和数据完整性良好规范》,该规范介绍了风险管理在数据完整性管理中的应用,并提出在质量文化、质量管理体系和计算机化系统等方面的数据完整性管理的要求^[9]。

2016年7月,我国出台了《药品数据管理规范》(征求意见稿),介绍了数据管理相关的基本概念,并对企业在人员、质量体系、计算机化系统等方面的数据管理提出了基本要求^[10]。

2 数据完整性问题

笔者通过对FDA 警告信和CFDA 飞行检查中发现问题进行总结,分析问题出现后缺失的数据属性,并将问题产生的原因按照员工、硬件/软件、质量管理体系三方面进行分类,发现问题根源并制订相关应对措施,以帮助企业完善数据完整性管理。

2.1 员工方面

从物料采购到成品发货,一系列活动都有员工参与,第一线的员工是数据收集者,是数据完整性的保障。由员工导致的数据完整性问题见表1^[11]。

表1 员工导致的数据完整性问题

Tab 1 Data integrity problems caused by the staff

具体问题举例	缺失的数据属性
未对GMP活动(包括修正或划掉的内容)署名	可追溯性
为其他人执行的GMP活动记录数据和署名	可追溯性
纸质记录书写不清楚,使用非永久性墨水,使用修改液等方式进行覆盖修改	清晰性、原始性
GMP活动执行与记录时间不一致,包括:倒填活动日期、填活动发生后日期	同步性
在非正式文件(如便利贴或废纸)中记录数据,之后再数据转录到正式文件中	同步性、准确性
有意使用不正确信息或篡改记录,已知数据不准确,仍将其作为事实进行记录	准确性
未记录不理想或非预期的检测结果	准确性、可追溯性

2.2 硬件/软件系统方面

数据记录形式的发展趋势是电子记录,在药品生产企业中推广计算机化系统管理,不是简单的按照供应商的标准去核查系统,而是按照严格的验证流程对系统的功能进行验证,确认计算机化系统可以保证数据的完整性。在硬件/软件系统中常见数据完整性问题见表2^[11]。

2.3 质量管理体系方面

药品生产企业需要严格按照GMP管理要求,对生产、检测、文件、设备等各方面产生的记录进行管理,否则无法保证数据的完整性。质量管理体系中常见的数

据完整性问题见表3^[11](手动积分指数据用户在使用色谱软件时,手动设置基线对峰高或峰面积进行积分数据处理的行为)。

表2 硬件/软件系统中的数据完整性问题

Tab 2 Data integrity problems in hardware/software system

具体问题举例	缺失的数据属性
系统登录信息不是独立账号和密码	可追溯性
记录GMP数据的计算机系统没有审计追踪功能,或功能不完整(审计追踪功能可被修改或关闭),导致不可追溯何人做过何事	可追溯性、清晰性、准确性
计算机化系统可以覆写或删除电子数据	可追溯性、清晰性、原始性
在记录GMP数据的计算机程序中更改时间或日期	同步性、可追溯性、清晰性
同时保存多个电子数据项(进行电子记录时,在所有操作步骤完成后所有的记录填写好后同时保存)	同步性、可追溯性

表3 质量管理体系中的数据完整性问题

Tab 3 Data integrity problems in quality management system

具体问题举例	缺失的数据属性
未对记录进行存档和保留	清晰性、原始性
未保留原始纸质或电子记录或数据(或经确认的/真实的副本)	原始性
未审核原始记录	原始性、准确性
使用未经验证的计算机系统/分析方法或生产工艺	准确性
未调查偏差或超标结果	准确性
批生产和检验记录中未包括药品生产、包装、贮存中的关键步骤	准确性、可追溯性
实验室经常使用手动积分,但未建立手动积分的书面程序	准确性

3 解决措施

数据完整性管理体系的建立需要与GMP质量管理体系相结合,且数据管理的精力和资源应与产品的风险等级相适应^[9]。笔者从人员、软件/硬件系统、质量管理体系、企业文化等方面提出解决数据完整性问题的措施。

3.1 人员的配备与培训

首先,药品生产企业需要认识数据完整性的重要性,并组建数据完整性管理项目团队。根据行业动态和企业硬件及系统的实际情况,项目团队设计优化数据完整性管理体系,负责数据完整性承诺目标的实施,并负责定期回顾数据完整性、改进计划进度等工作。

其次,对药品生产企业人员进行数据完整性培训并确保可按照规范进行操作。数据完整性管理项目团队应确保药品生产企业人员通过培训后,能够理解并区分正确的和不正确的行为、蓄意伪造数据及潜在后果。此外,关键人员(包括各部门管理者和质量部门员工)应接受如何预防和发现数据问题的培训,如查看用于数据生成、处理和报告的个人计算机化系统的审计追踪。药品生产企业质量管理部门还须具备识别数据变更,以及如何如何进行数据完整性调查的能力^[9]。

3.2 硬件/软件系统配置与验证

在数据完整性存在问题时,有些情况无法通过完善的质量管理体系来保证数据完整性(如计算机化系统可以修改系统时间,原始数据可以随意删除),这时就需要通过升级硬件/软件系统来保证数据的完整性。

药品生产企业根据实际情况对硬件/软件系统进行升级,升级的计算机化系统需要进行验证。计算机系统将人员的活动限制在较低的水平,为了确保数据完整性,需对系统的安全性、稳定性和有效性进行验证,即对安全启停、输入边界(收集信息的对象或范围)、控制和操作功能、报警和联锁功能(由多部分组成的仪器,当其中一部分仪器启动或停机后,计算机系统会控制其他部分启动或停机)、仪表校准、各种操作和维护标准操作规程、断电恢复、用户功能权限、审计追踪、报告打印、数据存储/备份/检索/恢复等功能进行确认^[12]。

3.3 质量管理体系建设

3.3.1 建立良好文件规范 药品生产企业应对现有文件规范进行风险评估,并与相关法规进行对比,进行差距分析找出主要缺陷,参照相关法规和指南,结合实际情况进行完善,建立良好的文件规范。

3.3.2 建立数据完整性专项监管体系 在质量管理体系中应增加数据完整性专项审计。数据完整性专项审计有外审和内审两种方法,两者结合可更好地实现对数据完整性的监管。内审需要药品生产企业建立数据完整性专项审计体系,通过风险评估的方法对数据完整性问题进行分类,决定哪些问题是需要立即关注并整改的,哪些是可以次要关注的。药品生产企业的质量管理部门定期评估审计报告,从而验证建立监管体系的有效性,并不断优化数据质量管理体系。外审需要药品生产企业根据内部的实际情况,定期聘请外部机构进行审计,发现问题并进行整改。

质量管理体系完善流程见图1^[13]。

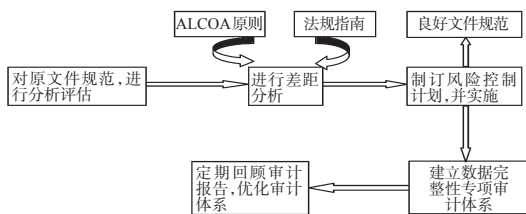


图1 质量管理体系建设流程

Fig 1 Construction process of quality management system

此外,数据完整性问题涉及企业管理战略与理念,药品生产企业需要营造质量文化环境,以建立不合规记录、错误记录和数据风险最小化的工作环境,使这一理念在企业内部得到重视,尤其要加强企业关键人员的数据完整性意识。药品生产企业应鼓励报告问题,重视解决问题,尊重科学,建立意见反馈机制,鼓励勇于承担问题的责任并致力于解决问题。

药品生产企业在质量文化理念建立的同时,应实时关注行业法规的动态。监管部门会逐渐完善数据完整性法规管理,药品生产企业需要时时关注并掌握数据完整性监管的方向,根据政策要求及时发现体系问题,并加以改进。

4 结语

数据完整性是药品质量体系的基本要求之一,数据完整性问题不是企业某个系统、某一个过程的问题,而是涉及到整个体系、企业全部人员以及企业管理的问题。在基于风险的基础上合理分配资源,培训员工养成良好习惯,升级软件/硬件系统并经过验证、建立良好文件规范和数据完整性专项审计;同时,企业需要从上而下树立意识、营造质量文化氛围,以切实保证数据的完整性。

参考文献

- [1] 梁毅,焦蒙.试论《良好自动化生产实践指南(第5版)》指导下药品生产与流通企业计算机化系统的验证[J].中国药房,2015,26(13):1736-1739.
- [2] 王剑,张怡,丁艺钊.制药行业实验室GxP电子数据规范化管理[J].中国科技信息,2014(21):119-120.
- [3] 董笑非.数据完整性:是痛点也是转折点[N].中国医药报,2016-02-02(007).
- [4] 柯争先.数据和记录管理终现行业标杆指南[N].中国医药报,2015-11-04(004).
- [5] Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency. GMP data integrity definitions and guidance for industry march 2015[EB/OL].[2016-06-13].https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412735/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf.
- [6] 刘禹.GMP环境下的记录管理方法[J].医药工程设计,2012(3):22-27.
- [7] FDA. Data integrity and compliance with cGMP guidance for industry[EB/OL].[2016-04].<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm495891.pdf>.
- [8] WHO. Guidance on good data and record management practices[EB/OL].[2016-09-24].http://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf.
- [9] PIC/S. Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments[EB/OL].[2016-06-10].<https://picscheme.org/en/publications?tri=all>.
- [10] 国家食品药品监督管理总局.药品数据管理规范:征求意见稿[EB/OL].[2016-10-10].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/165110.html>.
- [11] FDA. Warning letters[EB/OL].[2016-06-20].<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm>.
- [12] 秦垚,梁毅.基于GAMP5的我国制药企业计算机化系统验证的应用研究[J].机电信息,2016(17):1-11.
- [13] FDA. Data integrity column in ISPE China[EB/OL].[2016-06-30].<https://www.ispe.org/china-affiliate/di-column>.

(收稿日期:2016-08-23 修回日期:2017-03-04)

(编辑:刘明伟)